

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel  
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)  
und dem Krankenhaus der Diakonissenanstalt Riehen  
(Chefarzt: Dr. C. F. Geigy)  
(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger)

---

Chirurgische  
und pathologisch-anatomische Befunde  
bei Methylthiouracil-vorbehandelten  
Basedowstrumen

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von  
MARCUS JUCKER  
von Basel

Basel 1957

Buchdruckerei G. Krebs AG, Verlagsbuchhandlung, Basel, Fischmarkt 1



Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel  
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)  
und dem Krankenhaus der Diakonissenanstalt Riehen  
(Chefarzt: Dr. C. F. Geigy)  
(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger)

---

Chirurgische  
und pathologisch-anatomische Befunde  
bei Methylthiouracil-vorbehandelten  
Basedowstrumen

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von  
MARCUS JUCKER  
von Basel

Basel 1951

Buchdruckerei G. Krebs AG. Verlagsbuchhandlung, Basel, Fischmarkt 1

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt  
auf Antrag von Professor Dr. S. Scheidegger

Tag der Promotion: 17. November 1950



Meinen Eltern und Grosseltern  
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548827\\_0084](https://archive.org/details/IA41548827_0084)

### *Historischer Rückblick*

In der Behandlung der Basedow'schen Krankheit, die in unserer Gegend meist in der Form der Struma basedowificata auftritt, kann man drei Epochen unterscheiden:

1. Bis 1923 die *Vorjod-Epoche* oder die Epoche der symptomatischen Behandlung: Ruhe, Beruhigungsmittel, Chinin, ev. auch kleine Dosen Jod, die Operation nur dort, wo ein Operationsrisiko nicht zu gross schien.
2. 1924 — 1943 die *Jod-Epoche*: Die Plummervorbehandlung mit hohen Joddosen oder die Behandlung mit Dijodtyrosin erlaubte zusammen mit einer verbesserten Operationstechnik und anderen Massnahmen eine weit ungefährlichere Operation der Basedowstruma. Die Mortalität sank auf 1 — 5% und eine endgültige Heilung trat in 90% der Fälle ein.
3. Ab 1943 die *Epoche der thyreostatischen Substanzen* vom Typus des Thiouracils und der Sulfonamide, sei es als rein konservative, internmedizinische, sei es nur als praoperative Behandlung der Hyperthyreosen.

Seit 1928 weiss man dank der Arbeiten von *Chesney*, *Clawson* und *Webster*, dass gewisse Kohlarten, auch Rapssamen und Soyabohnen im Stande sind, bei Kaninchen eine Schilddrüsenvergrösserung im Sinne der Struma diffusa parenchymatosa zu erzeugen. Der Wirkungsmechanismus dieser Kropfsubstanzen wurde 1941 durch *Kennedy*, *Griesbach* und *Purves* näher aufgeklärt, indem sie bei den Versuchstieren neben den typischen, histologischen Veränderungen an der Schilddrüse auch solche an der Hypophyse nachweisen konnten. Sie bewiesen, dass der «Kohlkropf» durch Vermittlung der Hypophyse zu Stande kommt und dass nach Entfernung der Hypophyse keine histologischen Veränderungen in der Schilddrüse mehr auftraten. Weiter gelang es das wirksame Prinzip zu isolieren in Form des Allyl-

Thioharnstoffes. In der Folge entdeckten *Mackenzie*, und *Mc. Collum*, dass auch das Sulfaguanidin Schilddrüsenveränderungen bewirkt und *Jeantet* in Lyon machte unabhängig davon die gleiche Entdeckung für das Aminothiazol. Seither hat man viele hundert «Kropfsubstanzen» kennen gelernt, die entweder zur Gruppe des Thiouracils oder der Sulfonamide gehören.

Was bewirken nun solche Substanzen im Tierexperiment ?

1. *In der Schilddrüse :*

Hyperämie, grosse Volumenvermehrung (Struma), Schwund des Schilddrüsenkolloids, Hyperplasie des Schilddrüsenepithels und Polymorphie der Bläschen, kurz ein Zustand, wie man ihn bei genuinen Basedowschilddrüsen antreffen kann.

2. *In der Hypophyse :*

Verminderung der eosinophilen Zellen, Vermehrung der basophilen Zellen, genau so wie man es nach totaler Schilddrüsenentfernung vorfindet.

3. *Im Allgemeinbefinden :*

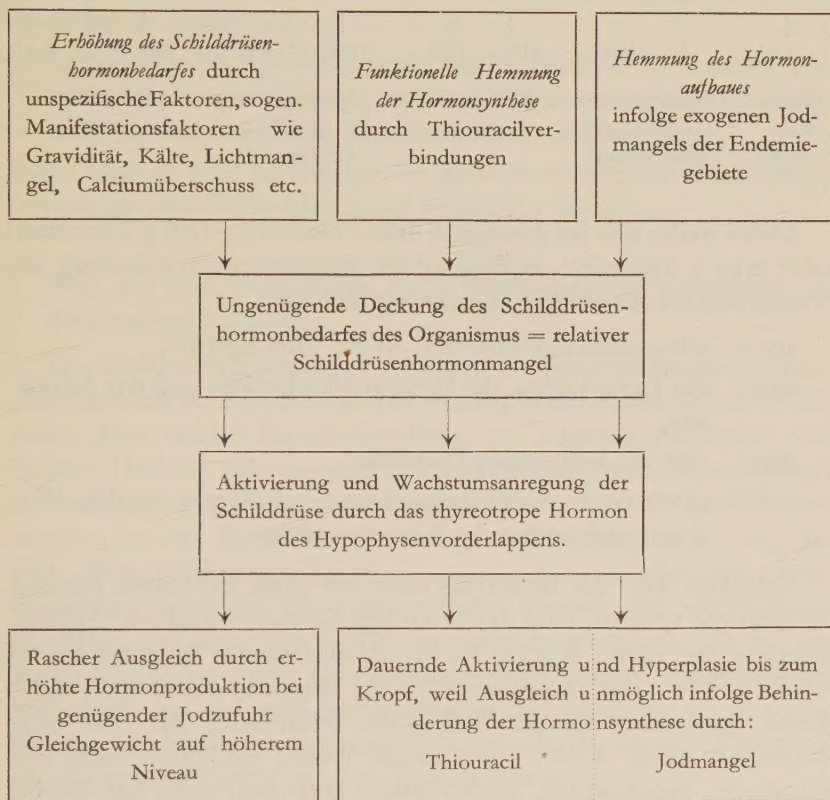
Trägheit, verlangsamtes, gestörtes Wachstum, verminderter Grundumsatz wie bei Myxoedem, Kretinismus oder Hypothyreose.

Wie erklärt sich nun das Zusammentreffen einer histologisch gesteigerten und funktionell verminderten Schilddrüsentätigkeit, von Basedow und funktionellem Myxoedem ?

Die durch viele Versuche erhärtete Ansicht der Autoren ist folgende: Thiourazil oder Sulfonamid bewirkt eine Störung im normalen Aufbau des Schilddrüsenhormons. An Stelle eines physiologisch wirksamen wird ein unwirksames Hormon produziert, was zu einem Sinken des Grundumsatzes führt. Um die mangelhafte Funktion der Schilddrüse auszugleichen, sezerniert die Hypophyse vermehrt thyreotropes Hormon und regt damit die Schilddrüse zu gesteigerter Tätigkeit an. Die gesteigerte Tätigkeit erkennt man im histologischen Bild, dass aber dabei ein unwirksames Inkret produziert wird, beweist das klinische Verhalten.

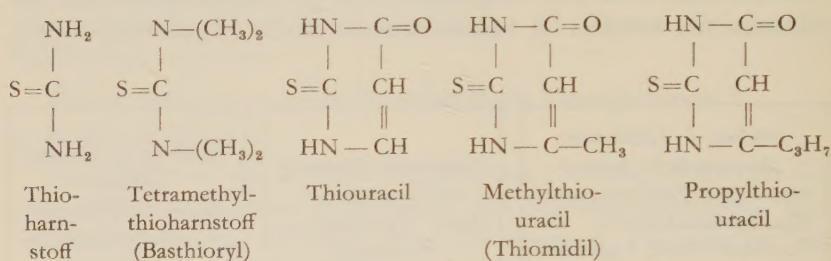
Wo genau die thyreostatischen Substanzen biochemisch eingreifen, ist nicht bekannt. Man denkt an die Hemmung eines fermentativen Vorganges bei der Jodisation des Schilddrüsenproteins. Die Tatsache, dass auch der Jodgehalt der Schilddrüse unter Einwirkung der thyreo-

statischen Substanzen rapide abnimmt, zeigt, dass auch hier, wie bei den meisten Schilddrüsenerkrankungen, der Jodstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt. Wie *Wespi-Eggenberger* betont, lässt sich der Thiourazil-Mechanismus durchaus vergleichen mit der Jodmangeltheorie des endemischen Kropfes, er veranschaulicht das in folgendem Schema:



Durch Thyroxingaben können alle Wirkungen des Thiouracils vollständig aufgehoben werden, und zwar in einer derart genauen quantitativen Abhängigkeit, dass auf dieser Tatsache sogar eine biologische Bestimmungsmethode für Thyroxin ausgearbeitet wurde. (*Dempsey und Astwood, Mixner, Reineke, Turner.*)

1943 wurden die thyreostatischen Substanzen in Amerika in die Klinik eingeführt. (*Astwood, Rawson, Paschke* u. a. m.) Folgende Substanzen kamen und kommen z. T. heute noch zur Anwendung:



Dabei stellte sich bei genügend hoher Dosierung (0,6 g Thiouracil oder 0,25 g Thiomidil zu Beginn der Behandlung) regelmässig das Verschwinden der meisten *Basedowsymptome* ein;

zuerst schwanden Erregbarkeit, Angst, Druckgefühl,

dann das Herzklopfen, die Hitzeempfindlichkeit und das Schwitzen,

dann eine ev. bestehende Diarrhoe,

zuletzt gewöhnlich die Muskelschwäche, jedoch erst mit dem Wiedernormalwerden des Körpergewichts.

Subjektiv wird die Besserung meist am Ende der ersten Behandlungswoche spürbar, bald darauf erfolgt Gewichtszunahme, Appetitabnahme und nach 5 Wochen fühlen sich die meisten Patienten wieder völlig gesund. Der Grundumsatz sinkt langsam, dieser stellt einen guten Gradmesser für den Erfolg der Behandlung dar. Das Blutcholesterin steigt wieder auf normale Werte, die Tachycardie verschwindet, paroxysmales Vorhofflattern tritt nicht mehr auf, ein bestehender Exophthalmus bleibt meist unbeeinflusst. Der Kropf wird weich, schwierig abzutasten, behält aber etwa seine frühere Grösse. Die therapeutischen Dosen sollen die normale Hormonproduktion nur unvollkommen hemmen, sodass es noch nicht zu einer Gewebshyperplasie kommt. Am besten und schnellsten reagieren Patienten mit unvorbehandeltem, genuinem Basedow; basedowifizierte Strumen, toxische Adenome reagieren weniger gut und

langsamer, was mit den gespeicherten Thyroxinvorräten in der Schilddrüse zusammenhängt, die bei genuinem Basedow sehr gering, bei den andern Formen aber bedeutend grösser sind. Will man den Erfolg sichern, so muss man dauernd eine Erhaltungsdosis des Medikaments geben, z. B. 0,05 g Thimidil während vieler Monate oder die Operation anschliessen.

Als Komplikationen, die während der Behandlung auftreten können, sind zu erwähnen:

Leukopenie bis Agranulocytose, Fieber, Exantheme, Pruritus, Gelenkschwellungen, Ikterus, minimale Haematurie, bei Überdosierung des Medikamentes hypothyreotische Symptome.

Meist können aber heutzutage bei guter Kontrolle alle diese Nebenwirkungen vermieden oder leicht beherrscht werden.

#### 1. Wie, wo und wann sollen heute thyreostatische Substanzen zur Anwendung kommen?

Die Befürworter einer *rein konservativen Thiouraciltherapie* als Standardmethode bei Hyperthyreosen werden in der Literatur immer seltener. Eine solche Dauerbehandlung hat folgende Nachteile: Unsichere Heilung bei 10—50% Rezidiven auch nach monatelanger Behandlung, eine vorhandene Struma bleibt bestehen. Bei Knotenkröpfen besteht die Gefahr der malignen Entartung in 4—6% der Fälle. Nebenwirkungen des Medikaments, Notwendigkeit einer langdauernden Kontrolle. Einer der wenigen Vorteile, die Schilddrüsenoperation und damit das Operationsrisiko zu umgehen, fällt bei den vielen Nachteilen wenig ins Gewicht — die Operationsmortalität beträgt nach den neuesten amerikanischen Statistiken ca. 0,2—0,3%. Es kann die Methode in Ausnahmefällen z. B. da, wo eine Operation absolut contraindiziert ist, gute Dienste leisten.

Zur Frage der *praeoperativen Anwendung* des Thiouracils oder seiner Derivate berichtet *R. J. Cattell* über die folgenden Resultate bei 1000 Patienten der *Labey Klinik*, Boston:

Der Grundumsatz wird mit Propylthiouracil bis zur Norm gesenkt, bei einer täglichen Senkung von durchschnittlich 1%. Nachher folgt eine 2—3 Wochen lange, kombinierte Behandlung mit Propylthiouracil und hohen Joddosen (*Plummer*). Die zusätzliche Jodbe-

handlung ist deshalb wichtig, weil dadurch die starke Durchblutung und grosse Zerreiblichkeit der Schilddrüse — eine Folge der Thio-uracilbehandlung — grösstenteils wieder rückgängig gemacht wird.

Dann folgt die *Operation in Allgemeinanästhesie* (Aethylen-Sauerstoff-Aether, Pentothal oder dergl.) mit endotrachealer Kanüle. Alle vier Schilddrüsenarterien werden unterbunden, alles Schilddrüsen- gewebe bis auf einen kleinen Rest von ca. 1% wird weggenommen. Dabei müssen zwei Nebenschilddrüsen nachgewiesen und belassen werden, ebenso müssen auch beide Recurrensnerven dargestellt worden sein. Die Operationswunde wird ohne Drain geschlossen.

*Spitalaufenthalt* pro Patient im Durchschnitt 5 — 6 Tage, *Arbeits- unfähigkeit* nach der Operation ca. 2 — 4 Wochen. In 90 — 95% der Fälle ist die Besserung der Symptome dauerhaft.

An *Komplikationen* wurden beobachtet:

0,24% Todesfälle (Coronarthrombose, Herzstillstand auf dem Operationstisch, zweimal Verschluss der Trachea)

2,7 % postoperative Blutung

1,3 % Verlegung der Luftwege

1,5 % parathyreoprive Tetanie

2,4 % rezidivierende Hyperthyreose

4,5 % postoperative Hypothyreose

1,0 % definitive Recurrensläsion.

Von den 1000 Fällen hatten 816 einen genuinen Basedow, 184 eine Knotenstruma mit sekundärer Hyperthyreose.

*Pemberton* und Mitarbeiter berichten über die Erfahrungen an der Mayoklinik in Rochester und kommen zu etwas anderen Schlüssen. Sie wenden die kombinierte Propylthiouracil-Jodbehandlung nur in den schwersten Fällen von Hyperthyreose an, d. h. nur in etwa 5% der Fälle. Die übrigen Basedow-Patienten werden nach der altbe- währten Methode von Plummer mit Lugolscher Lösung allein vor- behandelt. In allen diesen Fällen sei das Operationsrisiko nicht grösser als bei einer gewöhnlichen Struma ohne Hyperthyreose, zudem sei die Vorbereitungszeit 2—3 mal kürzer als bei Thiouracil-Behandlung und man vermeide eventuelle toxische Nebenwirkungen dieser Sub- stanz. Es wird berichtet über 611 Patienten mit genuinem Basedow,

auch mit Exophthalmus, und 496 Patienten mit Knotenstruma und Hyperthyreose. Total 1107 Fälle mit einer Mortalität von 0,18%.

Eine besondere Beachtung verdient die Tatsache, dass in beiden Statistiken die Zahl der genuinen Basedowfälle stark überwiegt. Da in der Schweiz der genuine Basedow sehr viel seltener vorkommt, können die Schlussfolgerungen der amerikanischen Autoren nicht ohne weiteres übernommen werden, insbesondere nicht die Ansicht von *Pemberton*, der wieder die weitgehende Anwendung der Plummer-vorbehandlung empfiehlt. Wahrscheinlich wird sich für Gebiete mit vorwiegend genuinem Basedow eine andere Behandlung empfehlen, als für Gebiete mit vorwiegend basedowifizierten Strumen.

Für die Fälle, die weder operativ noch konservativ mit den erwähnten Mitteln erfolgreich behandelt werden können, besteht heutzutage noch die Möglichkeit einer Behandlung mit *radioaktivem Jod*. Bei älteren Patienten, bei welchen eventuelle noch nicht voraussehbare Spätschäden nicht so sehr ins Gewicht fallen, wurden damit in 80% der Fälle schon jetzt befriedigende Resultate erzielt, jedoch müssen auf diesem Gebiet vorerst weitere Forschungsergebnisse abgewartet werden, bevor etwas Sicheres festgelegt werden kann.

## 2. Welche histologischen Veränderungen bewirkt die Behandlung mit thyreostatischen Substanzen?

Folgende Faktoren müssen bei der Beantwortung dieser Frage berücksichtigt werden, da sie eine wesentliche Rolle für das Zustandekommen der histologischen Veränderungen spielen:

- a) In welchem Zustand befand sich die Schilddrüse vor der Behandlung?
- b) Wie lange und in welcher Dosierung wurde die thyreostatische Substanz verabreicht?
- c) Wurde die thyreostatische Substanz allein oder zusammen mit anderen Medikamenten, speziell Jod, gegeben?

Da bei den meisten Patienten einer Klinik diese Faktoren selten gleich sein werden, ist eine Beurteilung von vorneherein erschwert und auch anzunehmen, dass die histologischen Bilder grosse Unterschiede zeigen. Will man deshalb zu bindenden Schlussfolgerungen über die Thiouracilwirkung kommen, so ist man in erster Linie auf

das Tierexperiment angewiesen. Von dieser Möglichkeit wurde in ausgiebigem Masse Gebrauch gemacht und es konnten die schon früher erwähnten Veränderungen festgestellt werden (Wucherung und Überhöhung des Epithels mit vermehrter Zelldesquamation, Polymorphie der Bläschen, Kolloidschwund, Hyperämie, Vermehrung der Lymphocytenhaufen). Diese Veränderungen bei relativ kleinen und während kurzer Zeit verabreichten Thiouracildosen entsprechen in allen Teilen dem histologischen Befund bei typischem Basedow und können auch beim Menschen in genau derselben Weise gefunden werden, brauchen es aber nicht. Genau so, wie es einen klinischen Basedow ohne entsprechendes histologisches Substrat gibt, kann man auch Thiouracilschilddrüsen sehen, die nur teilweise oder gar nicht die typischen Veränderungen aufweisen. Da weiter die typischen Thiouracilveränderungen zugleich auch die typischen Veränderungen eines genuinen Basedow sind, so ist im Einzelfalle nie sicher zu entscheiden, auf welches Konto die bestehenden Veränderungen zu setzen sind, es sei denn, man habe sich vor der Thiouracilbehandlung durch eine Probeexcision vom histologischen Bau der betreffenden Schilddrüse überzeugt.

Ob typische Thiouracilveränderungen zustande kommen, hängt sehr von den Verhältnissen im Jodstoffwechsel ab. Jod hemmt die Thiouracilwirkung wesentlich, insbesondere wird das Absinken des Jodgehaltes der Schilddrüse verhindert und auch die Hyperplasie des Gewebes beeinträchtigt. Jod kann nach den Angaben von *Saegesser* das Thyroxin bis zu einem gewissen Grade ersetzen, eine Tatsache, die zur Erklärung der Hemmung der Thiouracilwirkung herangezogen werden kann. Wo dieser Hemmungsmechanismus eingreift, ob direkt in der Schilddrüse oder in der Hypophyse über das thyreotrope Hormon, ist nicht bekannt, so wenig wie man den genauen Angriffspunkt des Thiouracils selber kennt. Da nun speziell in Kropfendemiegebieten das Ausgangsmaterial ausserordentlich verschieden ist, auch in Bezug auf den Jodgehalt der Schilddrüse, darf es nicht verwundern, wenn auch die histologischen Veränderungen nach Thiouracil ganz unterschiedliche sind. Das kommt in den Arbeiten von *Wegelin*, *Weber* und *Fischer* deutlich zum Ausdruck, wenn sie erklären, dass in ihren Fällen der histologische Bau der Schilddrüse durch die Methylthiouracilbehandlung nicht entscheidend beeinflusst worden sei, insbe-

sondere, dass die histologischen Veränderungen weder regelmässig der Schwere des klinischen Bildes noch der Menge des verabreichten Medikamentes entsprechen. *Buno* hat in zwei Fällen von Hyperthyreose die Strumektomie zweizeitig vorgenommen, die erste Teilstrumektomie nach der Thiouracilbehandlung, die zweite nach vier Monate langer Jodmedikation. Dabei zeigten die ersten mikroskopischen Präparate die typische Thiouracilhyperplasie vom Typus des Basedow, die zweiten dagegen das Bild eines gewöhnlichen Kolloidkropfes. *Rawson* und *Evans* erklären, dass Patienten, die sehr gut auf Thiouracil reagierten auch die ausgesprochensten histologischen Veränderungen zeigten, während z. B. Jod-behandelte Basedowpatienten oder solche mit basedowifizierten Strumen weit geringere Hyperplasiezeichen aufwiesen.

Gibt man nun hohe Dosen Thiouracil während vieler Monate, wie das *Purves* und *Griesbach* bei Ratten versucht haben, so treten im zweiten Jahr bei 88% der Tiere *Schilddrüsentumoren* auf. *Purves* berichtet, dass nach 20 Monaten von 13 Tumoren 7 maligne entartet gewesen seien im Sinne eines Adenocarcinoms. Dabei behielten alle diese Tumoren die Eigenschaften normalen Schilddrüsengewebes, wie die Reaktion auf das thyreotrope Hormon, Kolloidspeicherung mit Zellinvolution, Kolloidresorption mit Zellhypertrophie. Tumorbildungen wurden beim Menschen nur sehr selten beobachtet. Maligne Entartungen in Knotenkröpfen nach Thiouracilbehandlung treten in einem gewissen Prozentsatz auch bei unbehandelten Knotenkröpfen auf. *Payne* berichtet über einen Patienten mit Carcinom in einer diffusen toxischen Struma nach dreimonatiger Thiouracilbehandlung, und *Bartels* über vier Beobachtungen von maligner Umwandlung in primär hyperthyreotischen Strumen bei einem Material von 1200 operierten Drüsen.

Die Gefahr der malignen Entartung, die somit nicht der gewöhnlichen Thiouracilbehandlung zur Last gelegt werden darf, spielt praktisch nur für die Operationsindikation eine Rolle, theoretisch zeigt sich, dass langdauernde Stimulierung mit Thiouracil schlussendlich zu bösartigem Wachstum führen kann.

Eine mögliche Folge langdauernder Thiouracilbehandlung soll nach *N. B. Friedmann* die celluläre Involution der Schilddrüse mit Bildung von Hürthle-Zellen sein. Die klassische Hürthle-Zelle ist

eosinophil, eher kubisch und besitzt deutliche Zellgrenzen. Wo sie in grosser Menge vorkommt, gibt sie dem Gewebe ein solides Aussehen. Bizarre, grosse, deformierte Kerne sind häufig. Die Follikel sind erhalten, sind eher klein und rund und können helles eosinophiles Kolloid enthalten, das oft den gleichen Farbton besitzt, wie das Zellcytoplasma. In vorgerückten Stadien der Involution sieht man nur noch zerstreute Nester und Stränge von Hürthle-Zellen im Bindegewebe. Hürthle-Zellen werden gefunden bei:

Myxoedem, toxischem Adenom (besonders nach langer Krankheitsdauer), Thiouraciltherapie, Thyreoiditis chronica (Typ Hashimoto) nach wiederholten subtotalen Resektionen und nach Röntgenbestrahlung. Das Vorkommen von cellulärer Involution mit Bildung von Hürthle-Zellen kann als Hinweis dafür gelten, dass die Drüsenelemente «ausgebrannt» sind, als Ergebnis einer übermässig langen Stimulierung.

W. Jacob erwähnt die Möglichkeit einer Schädigung der neurohormonalen Zellen der Schilddrüse durch Thiouracil. *Sunder-Plassmann* versteht darunter besondere Zellen des Schilddrüsenparenchyms, die einen Bestandteil des vegetativen Neurosyncytiums darstellen und die speziell für die Resorption des Schilddrüsenkolloids verantwortlich zu machen seien. Die epitheliale Hyperplasie der Schilddrüse, Grundlage jeder Kropfgenese wie auch Folge der Thiouracilbehandlung, könne ohne die Kenntnis des neurohormonalen Zellsystems überhaupt nicht erklärt werden, neurohistologische Untersuchungen an Thiouracilschilddrüsen fehlen aber noch.

## Bericht

über 25 mit Methylthiouracil (Thiomidil) vorbehandelte und operierte Fälle von Hyperthyreose aus dem Krankenhaus der Diakonissenanstalt Riehen bei Basel, Chefarzt Dr. C. F. Geigy. Histopathologische Untersuchungen im Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel. (Alle Angaben in stark verkürzter Form wiedergegeben.)

### No. 1

H.-K., Lina, 55jährig von Basel.

*Klinischer Befund*: Herzklopfen, Atemnot bis zu Erstickungsanfällen, Zittern, Schwitzen, Durchfall, Schlaflosigkeit, Exophthalmus, Durstgefühl. Grundumsatz unter Therapie von +110% auf +8% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma Basedow.

*Behandlung*: Total 6,2 g Thiomidil während 6 Wochen, Lugol'sche Lösung in steigenden Dosen während 9 Tagen.

*Operation*: Schwierig, starke Vaskularisation, starke Blutung, Verwachsungen. Resektionsgewicht: 25 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 4620/48)

Unterschiedliches Bild, Vascularisation normal, Lymphocytenhaufen vermehrt, die Bläschen sind oft ausgesprochen polymorph mit cubischem bis cylindrischem, oft desquamierendem Epithel. Kolloid spärlich. Zellen oft stark eosinophil, Stroma zum Teil hyalinisiert.

Diagnose: Struma diffusa colloides proliferans, partim basedowificata.

### No. 2

W.-S., Anna, 39jährig, von Basel.

*Klinischer Befund*: Herzklopfen, Zittern, Schwitzen, Tachycardie, Symptome, die auf Jodmedikation noch verschlimmert wurden. Grundumsatz unter Therapie von +69% auf +10,4% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma colloides, Hyperthyreose.

*Behandlung*: Total 10,6 g Thiomidil. Lugol'sche Lösung in steigenden Dosen während 12 Tagen.

*Operation*: Leicht, Blutung gering, Resektionsgewicht 100 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 1789/50)

Vascularisation normal, Lymphocytenhaufen fehlen, die Bläschen sind klein und von flachem Epithel ausgekleidet, sie enthalten reichlich Kolloid. Stellenweise ist das Epithel cubisch und zeigt reichlich Pyknosen. Fibrose des Bindegewebes.

Diagnose: Struma colloides nodosa, partim fibrosa.

### No. 3

A.-L., Elise, 62jährig, von Basel.

*Klinischer Befund*: Tachycardie, Tremor, Schwitzen, Durchfall, Gewichtsabnahme, ängstliche Verstimmung. Grundumsatz unter Therapie von +76% auf +15% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma basedowifcata.

*Behandlung*: Total 7,5 g Thiomidil, Bellergal.

*Operation*: Schwierig, Blutung gering, viele grosse Kapselvenen. Resektionsgewicht: 65 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 8837/49)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation normal, Lymphocytenhaufen selten, Bläschen rund, von unterschiedlicher Grösse mit niedrigem bis cylindrischem Epithel, Kolloid eher spärlich, teilweise basophil. Das Stroma ist teilweise hyalinisiert, teilweise verkalkt.

Diagnose: Struma colloides, fibrosa, hyalinisata, calculosa, partim proliferans.

### No. 4

St.-G., Adolf, 48jährig, von St. Louis (Elsass) bei Basel.

*Klinischer Befund*: Gewichtsabnahme, Tremor, Herzbeschwerden. Grundumsatz unter Therapie von +73% auf +17% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma Basedow.

*Behandlung*: Total 66 g Thiomidil innert 18 Monaten.

*Operation*: Sehr schwierig. Blutung stark, zerreissliches Gewebe, Resektionsgewicht: 150 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 8262/48)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation vermehrt, Lymphocytenhaufen fehlen, Bläschen polymorph mit teils cylindrischem, teils niedrigem Epithel, Kolloid eosinophil mit Resorptionsvakuolen.

Diagnose: Deutliche Basedowzeichen, stellenweise struma colloides microfollicularis.

### No. 5

H.-B., Anna, 41jährig, von Basel.

*Klinischer Befund*: Tremor, Herzklopfen, Kopfschmerzen. Grundumsatz unter Therapie von +69% auf +1% gesunken.

Klinische Diagnose: Basedow.

*Behandlung*: Total ca. 20 g Thiomidil während 3 Monaten.

*Operation*: Schwierig, Blutung mittelstark, zerreissliches Gewebe, Verwachsungen. Resektionsgewicht: 90 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 3965/49)

Unterschiedliches Bild, Vascularisation vermehrt, Lymphocytenhaufen fehlen, Bläschen ausgesprochen polymorph mit hohem, cylindrischem Epithel und deutlichen Wucherungserscheinungen, Epitheldesquamation. Kolloid spärlich, z. T. verflüssigt, z. T. wieder reichlicher vorhanden bei niedrigerem Epithel. Diagnose: Struma colloides diffusa basedowifcata.

## No. 6

M.-G., Christine, 31jährig, von Sissach, Baselland.

*Klinischer Befund* : Zittern, Herzklopfen, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, schwere Träume. Grundumsatz unter Therapie von +67% auf +0,2% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma, Hyperthyreose.

*Behandlung* : Total 6,75 g Thiomidil.

*Operation* : Leicht, Blutung gering, Resektionsgewicht: 30 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 1077/48)

Vascularisation vermehrt, Lymphocytenhaufen zahlreich, teils auch diffuse Rundzelleninfiltrate, Bläschen polymorph mit hochcylindrischem, desquamierendem Epithel, Kolloid meist fehlend.

Diagnose: Struma diffusa basedowiana.

## No. 7

L., Erika, 32jährig, von Basel.

*Klinischer Befund* : Tremor, Nervosität, Schlaflosigkeit, Nachtschweisse, psychische Veränderungen, Komplexbildungen. Grundumsatz unter Therapie von +67% auf +0,3% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma, Hyperthyreose.

*Behandlung* : Dijodtyrosin, total 14,2 g Thiomidil während 2 Monaten.

*Operation* : Leicht, Vascularisation gering, Resektionsgewicht: 15 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 4383/49)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation vermehrt, Lymphocytenhaufen reichlich vorhanden, die Bläschen sind deutlich polymorph und von hohem, cylindrischem Epithel ausgekleidet. Kolloid spärlich, an gewissen Stellen reichlicher und basophil, besonders in Bläschen mit niedrigerem Epithel. Eosinophile Zellen im Sinne von Onkocyten oder Hürthlezellen nachweisbar. Diagnose: Struma colloides diffusa basedowifcata.

## No. 8

M.-Sch., Erwin, 48jährig, von Neue Welt bei Basel.

*Klinischer Befund*: Starke Gewichtsabnahme, Tachycardie, Tremor, Schwitzen, Grundumsatz vor der Behandlung +65%.

Klinische Diagnose: Struma basedowifcata.

*Behandlung*: Total ca. 22 g Thiomidil während 5 Monaten, wobei die Struma sich vergrößert habe. Im ganzen schlechter Erfolg der Behandlung.

*Operation*: Sehr schwierig, Durchblutung sehr stark.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 4077/49)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation sehr stark, Lymphocytenhaufen vorhanden. Die Bläschen sind teilweise polymorph mit hochcyllindrischem Epithel, oft sieht man solide, parenchymatöse Abschnitte, Pyknosen, das Kolloid ist meist spärlich, blass eosinophil, an anderen Orten reichlicher bei niedrigem Epithel.

Diagnose: Struma parenchymatosa basedowifcata.

## No. 9

S., Louise, 49jährig, von Basel.

*Klinischer Befund*: Unruhe, Zittern, Tachycardie, Gewichtsabnahme, Schlafstörungen, Appetitmangel, Schwitzen, Durchfälle, Übelkeit, deutlich schwirrende Schilddrüsenarterien. Grundumsatz unter Therapie von + 62% auf +19,5% gesunken.

Klinische Diagnose: Hyperthyreose.

*Behandlung*: Total 11 g Thiomidil, Lugol'sche Lösung während 16 Tagen in steigender Dosierung.

*Operation*: Mittelschwer, Blutung beidseits stark, Resektionsgewicht 105 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 1496/50)

Unterschiedliches Bild, Vascularisation sehr stark. Lymphocytenhaufen zahlreich, Bläschen polymorph mit kubischem bis cylindrischem, oft desquamierendem Epithel, Kernpyknosen, Kolloid teils fehlend, teils reichlich vorhanden.

Diagnose: Struma colloides nodosa, hin und wieder Zeichen von Basedowifizierung.

## No. 10

St.-Sch., Emma, 39jährig, von Pratteln, Baselland.

*Klinischer Befund*: Tremor, Herzklopfen, Schwitzen, Schlaflosigkeit. Grundumsatz unter Therapie von +58% auf +12% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma diffusa basedowifcata.

*Behandlung*: Total 5,2 g Thiomidil innert 3 Wochen.

*Operation* : Schwierig, starke Durchblutung und Zerreiblichkeit des Gewebes.  
Resektionsgewicht: 40 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 1979/48)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation vermehrt, Lymphocytenhaufen vorhanden, die Bläschen sind polymorph mit z. T. hohem, desquamierendem Epithel, Kolloid stark eosinophil mit Resorptionsvakuolen. An anderer Stelle wenig Kolloid bei mehr parenchymatösem Aufbau, Partien mit deutlicher Oncocytenbildung, Hürthle-Zellen.

Diagnose: Struma basedowiana mit regressiven Veränderungen.

## No. 11

Sch.-R., Elisabeth, 56jährig, von Basel.

*Klinischer Befund* : Gewichtsabnahme, Nervosität, Tremor, Schlaflosigkeit, Durchfälle, Nachtschweisse, Haarausfall, zunehmende Struma. Grundumsatz unter Therapie von +57% auf +10% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma colloides parenchymatosa.

*Behandlung* : Total 7,5 g Thiomidil während 6 Wochen mit gutem Erfolg.

*Operation* : Leicht, bei mittelstarker Durchblutung, Resektionsgewicht: 70 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 3572/49)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation vermehrt, Lymphocytenhaufen fehlen, die Bläschen sind teils mittelgross, rund mit regelmässigem, kubischem Epithel, teils aber auch polymorph mit hohem cylindrischem Epithel, Kolloid eosinophil, meist reichlich vorhanden. Stützgewebe hyalinisiert mit Haemosiderinablagerungen.

Diagnose: Struma colloides nodosa, teils Zeichen gesteigerter Tätigkeit, teils starke, regressive Veränderungen.

## No. 12

St., Anna, 49jährig, von Ruegsauschachen (Kanton Bern).

*Klinischer Befund* : «Nervenzusammenbruch», Gewichtsverlust, Herzklopfen, Schwitzen, Durchfälle, Exophthalmus, Grundumsatz unter Therapie von +54% auf +7% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma basedowifcata.

*Behandlung* : Total ca. 12 g Thiomidil.

*Operation* : Mittelschwer, Blutung gering, zerreibliches Gewebe, Resektionsgewicht: 50 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 1718/48)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation normal, Lymphocytenhaufen spärlich, Bläschen stark polymorph mit papillären Bildungen, Epithel teils flach, teils cylindrisch, Kolloid eosinophil, teilweise mit Resorptionsvakuolen.

Diagnose: Struma nodosa basedowifcata.

## No. 13

T.-Ch., Alfred, 57jährig, von Basel.

*Klinischer Befund*: Gewichtsabnahme, Nervosität, Durchfälle, Zittern, Hungergefühl. Grundumsatz unter Therapie von +53% auf -2% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma basedowifcata.

*Behandlung*: Total 6,5 g Thiomidil während 3 Wochen.

*Operation*: Sehr schwierig, sehr starke Durchblutung und Zerreislichkeit des Gewebes. Resektionsgewicht: 70 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 4109/49)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation sehr stark, Lymphocytenhaufen keine, vorwiegend parenchymatös gebaute Knoten mit kleinen Bläschen und hochcylindrischem Epithel. Kolloid teils reichlich, teils spärlich. Starke Zell- und Kernatypien.

Diagnose: Struma nodosa parenchymatosa, partim colloides, mit starkem Verdacht auf maligne Entartung.

## No. 14

B.-O., Hans, 62jährig, von Binningen bei Basel.

*Klinischer Befund*: Gewichtsabnahme, Tremor, Nervosität, Herzklopfen, Grundumsatz unter Therapie von +53% auf +13% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma basedowifcata, Rezidiv.

*Behandlung*: Total 11,7 g Thiomidil während 2 $\frac{1}{2}$  Monaten Lugol'sche Lösung während 9 Tagen in steigender Dosierung.

*Operation*: Schwierig, weiches Gewebe bei mittelstarker Durchblutung. Retrosternaler Knoten. Resektionsgewicht: 125 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 5144/49)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation normal, Lymphocytenhaufen fehlen, die Bläschen sind rund mit ruhigem, niedrigem Epithel und blassrotem Kolloid. Herdförmig zeigen sich leichte Epithelproliferationen mit polymorpher Gestalt der Bläschen.

Diagnose: Struma colloides diffusa proliferans.

## No. 15

T.-Ch., Martha, 48jährig, von Basel.

*Klinischer Befund*: Herzklopfen, Dyspnoe, Tremor, leichte Abmagerung, Grundumsatz unter Therapie von +53% auf +5% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma.

*Behandlung*: Total 26 g Thiomidil innert 3—4 Monaten.

*Operation* : Schwierig, starke Durchblutung, Verwachsungen, Resektionsgewicht: 100 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 7957/48)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation sehr stark, Lymphocytenhaufen vermehrt in Form leichter Entzündungsinfiltrate, in den Kropfknoten sind die Bläschen teils cystisch erweitert und kolloidreich, teils polymorph und zeigen überhöhtes Epithel, Pyknosen.

Diagnose. Struma colloides nodosa, partim proliferans.

## No. 16

G.-H., Marie, 62jährig, von Basel.

*Klinischer Befund* : «Nervosität». Grundumsatz unter Therapie von +52% auf +1% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma. Hyperthyreose.

*Behandlung* : Total 14 g Thiomidil innert 3 Monaten. Lugol'sche Lösung während 6 Tagen mit gutem Erfolg.

*Operation* : Schwierig, sehr starke Durchblutung, Resektionsgewicht: 70 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 5384/48)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation sehr stark, Lymphocytenhaufen fehlen, Bläschen stellenweise deutlich polymorph mit cylindrischem Epithel und starker Desquamation. Kolloid teils dickflüssig eosinophil, teils dünnflüssig und kaum färbbar.

Diagnose: In Rückbildung begriffene Basedowstruma.

## No. 17

G.-B., Bertha, 52jährig, von Basel.

*Klinischer Befund* : Gewichtsabnahme, Tachycardie, Nervosität, Zittern, Schlaflosigkeit, Exophthalmus, Grundumsatz unter Therapie von +52% auf -1,2% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma, Hyperthyreose.

*Behandlung* : Total 5,6 g Thiomidil innert eines Monats.

*Operation* : Schwierig, starke Durchblutung und Verwachsungen. Resektionsgewicht: 115 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 3788/49)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation sehr stark, Lymphocytenhaufen fehlen, die Bläschen sind polymorph mit hochcylindrischem Epithel und deutlicher Proliferationstendenz und teils knospenartigen Sprossungen. Epitheldesquamation. Kolloid im ganzen eher spärlich.

Diagnose: Struma nodosa basedowificata.

## No. 18

P.-J., Ernst, von Riehen bei Basel.

*Klinischer Befund* : relativ wenig Symptome, Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, Grundumsatz unter Therapie von +49% auf +27% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma basedowifcata.

*Behandlung* : Total 8,4 g Thiomidil. Lugol'sche Lösung während 30 Tagen in auf- und absteigender Dosierung.

*Operation* : Mittelschwer bei mittelstarker Blutung. Resektionsgewicht: 100 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 3383/49)

Einheitliches Bild eines ruhenden Kolloidkropfes. Vascularisation normal, Lymphocytenhaufen fehlen, unterschiedlich grosse Bläschen mit niedrigem Epithel und viel eingedicktem Kolloid. Andeutungen von Epithelproliferationen.

Diagnose: Struma colloides nodosa.

## No. 19

P.-A., Emilie, 42jährig, von Basel.

*Klinischer Befund* : Schlechter Appetit, Erbrechen nach Aufregungen, unruhiger Schlaf, Zittern, Tachycardie, Exophthalmus, Gewichtsabnahme, Grundumsatz unter Therapie von +49% auf +12% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma Basedow. (Status nach Strumektomie).

*Behandlung* : Total ca. 5 g Thiomidil innert 2 Monaten.

*Operation* : Schwierig, starke Blutung, Verwachsungen. Resektionsgewicht: 50 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 1875/48)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation vermehrt, Lymphocytenhaufen stark vermehrt, teils auch diffus ausgestreute Rundzellen. Bläschen polymorph mit papillären Bildungen und hochcylindrischem, desquamierendem Epithel mit zahlreichen Pyknosen. Kolloid eosinophil, spärlich.

Diagnose: Struma basedowiana in Rückbildung.

## No. 20

L.-A., Caroline, 58jährig, von Binningen bei Basel.

*Klinischer Befund* : Gewichtsverlust, Nervosität, Grundumsatz unter Therapie von +48% auf +17% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma basedowifcata.

*Behandlung* : Total 5 g Thiomidil im Jahre 1949. (Hatte schon früher Thiomidil mit vorübergehendem Erfolg.)

*Operation* : Leicht, geringe Blutung, Resektionsgewicht: 45 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 4149/49)

Einheitliches Bild eines ruhenden Knotenkropfes. Vascularisation normal, Lymphocytenhaufen fehlen, Bläschen mit niedrigem Epithel und reichlich Kolloid, Hyalinose und Fibrose des Stromas.

Diagnose: Struma colloides nodosa mit Fibrose und Hyalinose.

## No. 21

M.-K., Elsa, 46 jährig, von Allschwil bei Basel.

*Klinischer Befund* : Tachycardie, Hypertonie, sonst keine auffälligen Symptome.

Grundumsatz unter Therapie von +43% auf +13% gesunken.

Klinische Diagnose: Strumarezidiv, Hyperthyreose.

*Behandlung* : Total ca. 27 g Thiomidil innert 3 Monaten.

*Operation* : Leicht, geringe Blutung, Resektionsgewicht: 90 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 5419/48)

Unterschiedliches, aber durchwegs hyperplastisches Bild. Vascularisation stark vermehrt, Lymphocytenhaufen fehlen. Bläschen oft polymorph mit cubisch-cylindrischem, desquamierendem Epithel. Oncocytenbildung (Hürthle-Zellen). Kolloid meist spärlich und dünnflüssig, zahlreiche Pyknosen, in einem Knoten tubulärer und trabeculärer Aufbau. Im Stroma teilweise Hyalinisierungen mit reichlichen Blutungen.

Diagnose: Struma basedowiana in Rückbildung mit tubulärem, parenchymatösem Adenom.

## No. 22

G., Margrit, 41jährig, von Basel.

*Klinischer Befund* : Vor drei Jahren richtiger Basedow, der mit Dijodtyrosin und Phenobarbital behandelt wurde. Jetzt Depression, Zittern, Nervosität.

Grundumsatz unter Therapie von +41% auf +13% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma, Hyperthyreose.

*Behandlung* : Total 5,5 g Thiomidil innert 4 Wochen, Lugol'sche Lösung während 4 Tagen 30 Tropfen.

*Operation* : Schwierig wegen Unruhe der Patientin, geringe Blutung, Resektionsgewicht: 35 g.

*Histopathologischer Befund* : (EN. 3191/48)

Einheitliches Bild eines ruhenden Knotenkropfes. Vascularisation normal, Lymphocytenhaufen vorhanden, Bläschen: gross mit niedrigem, kubischem Epithel und reichlich Kolloid, vereinzelt auch polymorphe Bläschen.

Diagnose: Struma colloides nodosa, follikelartige Lymphocytenansammlungen im Interstitium.

## No. 23

J.-T., Frieda, 40jährig, von Basel.

*Klinischer Befund*: Tremor, Schwitzen, Schlaflosigkeit. Grundumsatz unter Therapie von +34% auf -10% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma, Hyperthyreose.

*Behandlung*: Total 5 g Thiomidil innert 3 Wochen, Lugol'sche Lösung während 8 Tagen in steigender Dosierung.

*Operation*: Schwierig bei starker Durchblutung und Zerreislichkeit des Gewebes. Resektionsgewicht: 45 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 492/49)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation sehr stark, Lymphocytenhaufen fehlen, Bläschen: polymorph, drüsenförmig mit hochcylindrischem, desquamierendem Epithel und eosinophilem Kolloid.

Diagnose: Struma basedowiana in Rückbildung, medifollikuläres Kolloidadenom.

## No. 24

S., Elisabeth, 28jährig, von Hölstein (Baselland).

*Klinischer Befund*: Keine Hyperthyreosesymptome bei Spitaleintritt, wurde aber wegen Basedowbeschwerden ca. 1 Jahr lang ambulant behandelt mit Basthioryl, Jod, Thiomidil, Röntgenbestrahlung. Grundumsatz vor der Operation -6,6%.

Klinische Diagnose: Struma, angeblich früher Hyperthyreose.

*Behandlung*: Total 8 g Basthioryl, 8,5 g Thiomidil, Röntgenbestrahlung: 10 mal 100 r.

*Operation*: Schwierig, starke Durchblutung und ausgedehnte Verwachsungen. Resektionsgewicht: 120 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 3244/49)

Unterschiedliches Bild. Vascularisation sehr stark, Lymphocytenhaufen fehlen, Bläschen mittelgross mit niedrigem Epithel und normalem Kolloidgehalt, daneben Epithelproliferationen mit kubischem bis cylindrischem Epithel und Kolloid mit Resorptionsvakuolen. Im Stroma Hyalinisierungen und Haemosiderinablagerungen.

Diagnose: Struma colloides nodosa proliferans mit regressiven Veränderungen.

## No. 25

St.-B., Werner, 46jährig, von Courroux (Berner Jura).

*Klinischer Befund*: Gewichtsabnahme, Tachycardie, Nervosität, Schwitzen, Schwindelgefühl, Grundumsatz unter Therapie von +28% auf +2% gesunken.

Klinische Diagnose: Struma basedowificata.

*Behandlung*: Total 5 g Thiomidil, Lugol'sche Lösung während 13 Tagen in steigender Dosierung, Erlenmeyer'sches Bromwasser.

*Operation*: Mittelschwer, sehr weiches Gewebe, geringe Blutung, Verwachsungen, Resektionsgewicht: 300 g.

*Histopathologischer Befund*: (EN. 1067/50)

Einheitliches Bild eines ruhenden Knotenkropfes. Vaskularisation normal, Lymphocytenhaufen fehlen, Bläschen klein bis mittelgross, teils polymorph mit niedrigem bis cylindrischem, desquamierendem Epithel und reichlichem Kolloidgehalt. Das Stroma ist teils fibrös, teils hyalinisiert mit Haemosiderinablagerungen.

*Diagnose*: Struma colloides nodosa partim cystica, partim fibrosa.

Es sei hier noch angeführt, dass die Operation bei 22 Patienten in Lokalanaesthesie, bei 3 Patienten in Avertinbasisnarkose und Lokalanaesthesie vorgenommen worden ist. Als Vorbereitung zur Operation wurde allen Patienten eine Ampulle Dilauidid gegeben.

Postoperative Recurrensschädigungen sind bei diesen 25 Patienten keine zu verzeichnen.

# Tabellarische Übersicht

| Fall No. | Grundumsatzsteigerung vor und nach Behandlung | Klinischer Befund | Thiomidil in Gramm | Andere Medikamente              | Operation       |
|----------|-----------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------|
| 1        | +110% + 8 %                                   | schwer            | 6,2 g              | Lugol ( 9 Tage)                 | schwierig       |
| 2        | + 96% + 10,4%                                 | schwer            | 10,6 g             | Jodtabletten<br>Lugol (12 Tage) | leicht          |
| 3        | + 76% + 15 %                                  | schwer            | 7,5 g              | Bellergal                       | schwierig       |
| 4        | + 73% + 15 %                                  | schwer            | 66 g               |                                 | sehr schwierig  |
| 5        | + 69% + 1 %                                   | schwer            | ca. 20 g           |                                 | schwierig       |
| 6        | + 69% + 0,2%                                  | mittelschwer      | 6,7 g              |                                 | leicht          |
| 7        | + 67% + 0,3%                                  | schwer            | 14,2 g             | Dijodtyrosin                    | leicht          |
| 8        | + 65%                                         | schwer            | 22 g               |                                 | sehr schwierig  |
| 9        | + 62% + 19,5%                                 | schwer            | 11 g               | Lugol (16 Tage)                 | mittelschwierig |
| 10       | + 58% + 12 %                                  | mittelschwer      | 5,2 g              |                                 | schwierig       |
| 11       | + 57% + 10 %                                  | schwer            | 7,5 g              |                                 | leicht          |
| 12       | + 54% + 7 %                                   | schwer            | ca. 12 g           |                                 | mittelschwer    |
| 13       | + 53% — 2 %                                   | schwer            | 6,5 g              |                                 | sehr schwierig  |
| 14       | + 53% + 13 %                                  | schwer            | 11,7 g             | Lugol ( 9 Tage)                 | schwierig       |
| 15       | + 53% + 5 %                                   | mittelschwer      | ca. 26 g           |                                 |                 |
| 16       | + 52% + 1 %                                   | schwer            | 14 g               | Lugol ( 6 Tage)                 | schwierig       |
| 17       | + 52% — 1,2%                                  | schwer            | 5,6 g              |                                 | schwierig       |
| 18       | + 49% + 27 %                                  | leicht            | 8,4 g              | Lugol (30 Tage)                 | mittelschwierig |
| 19       | + 49% + 12 %                                  | schwer            | 5 g                |                                 | schwierig       |
| 20       | + 48% + 17 %                                  | mittelschwer      | 5 g                |                                 | leicht          |
| 21       | + 23% + 13 %                                  | leicht            | ca. 27 g           |                                 | leicht          |
| 22       | + 41% + 13 %                                  | schwer            | 5,5 g              | Lugol ( 4 Tage)                 | schwierig       |
| 23       | + 34% 10 %                                    | mittelschwer      | 5 g                | Lugol ( 8 Tage)                 | schwierig       |
| 24       | 6,6%                                          | mittelschwer      | 8,5 g              | Basthioryl<br>Röntgenbestr.     | schwierig       |
| 25       | + 28% + 2 %                                   | mittelschwer      | 5 g                | Lugol (13 Tage)                 | mittelschwierig |

der 25 Fälle

| Makroskopischer Befund<br>bei der Operation                  | Histopathologischer<br>Befund                           | Besonderes                                                             |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| starke Vascularis. Verwachsung,<br>geringe Blutung           | struma diffusa basedowifcata<br>struma nodosa colloides | Oncocytenbildung                                                       |
| geringe Blutung, viel Kapselvenen                            | struma coll. prolif.                                    |                                                                        |
| starke Vascularisation und Zer-<br>reisslichkeit des Gewebes | struma coll. basedowifcata                              |                                                                        |
| mittelstarke Vascularisation, zer-<br>reissliche Gewebe      | struma coll. basedowifcata                              |                                                                        |
| geringe Blutung                                              | struma diffusa basedowiana                              |                                                                        |
| geringe Vascularisation                                      | struma coll. basedowifcata                              | Oncocytenbildung                                                       |
| sehr starke Vascularisation, zer-<br>reissliches Gewebe      | struma parenchymatosa basedo-<br>wifcata                |                                                                        |
| starke Vascularisation                                       | struma nodosa basedowifcata                             |                                                                        |
| starke Vascularisation, zerrei-<br>ssliches Gewebe           | struma basedowiana                                      |                                                                        |
| mittelstarke Vascularisation                                 | struma coll. nod. prolif.                               |                                                                        |
| geringe Blutung, zerrei-<br>ssliches Gewebe                  | struma nodosa basedowifcata                             | Verdacht auf maligne<br>Entartung<br>Rezidiv, retrosternaler<br>Knoten |
| starke Vascularisation und zer-<br>reissliches Gewebe        | struma nodosa parenchymatosa                            |                                                                        |
| mittelstarke Blutung, weiches<br>Gewebe                      | struma coll. diffusa proliferans                        |                                                                        |
| starke Vascularis., Verwachsung.                             | struma nodosa proliferans                               |                                                                        |
| sehr starke Vascularisation                                  | Basedowstruma in Rückbildung                            |                                                                        |
| starke Vascularis., Verwachsung.                             | struma nod. basedowifcata                               | Rezidiv                                                                |
| mittelstarke Vascularisation                                 | struma coll. nodosa                                     |                                                                        |
| mittelstarke Vascu., Verwachs.                               | struma basedowiana                                      |                                                                        |
| geringe Blutung                                              | struma colloides nodosa                                 |                                                                        |
| geringe Blutung                                              | struma basedowiana                                      |                                                                        |
| geringe Blutung                                              | struma colloides nodosa                                 | Rezidiv, Oncocyten                                                     |
| starke Vascularisation und zer-<br>reissliches Gewebe        | struma basedowiana und Kolloid-<br>adenom               |                                                                        |
| starke Vascularisation, Verwachs.                            | struma coll. nod. prolif.                               |                                                                        |
| sehr weiches Gewebe, Verwachs.                               | struma colloides nodosa                                 |                                                                        |

## *Ergänzende Bemerkungen zu den angeführten Beobachtungen*

1. Bei den *Grundumsatzwerten* handelt es sich um die maximalen und minimalen Werte, die bestimmt wurden. Die Tabelle wurde aufgestellt nach fallenden maximalen Werten.

2. Die Angaben über die Mengen des *abgegebenen Thiomidils* waren nicht immer mit Sicherheit zu ermitteln. Sie stellen lediglich approximative Werte dar, besonders in den Fällen, wo dies mit «ca.» vermerkt ist.

3. Die *Lugolbehandlung* in steigender Dosierung wurde im allgemeinen folgendermassen durchgeführt: Täglich 3 mal 5, 3 mal 6, 3 mal 7, 3 mal 8, 3 mal 9, 3 mal 10, und 3 mal 10 Tropfen während weiterer 4 Tage.

4. Die *Schwierigkeit der Operation* bezieht sich auf die starke Durchblutung und Zerreislichkeit des Gewebes, nur im Fall 22 auf die Unruhe der Patientin. Der gleiche Gesichtspunkt gilt auch für die Rubrik «makroskopischer Befund bei der Operation».

5. Beim *histopathologischen Befund* wurden in der Tabelle nur drei Gruppen unterschieden: Ruhende Kolloidstrumen, Strumen mit gesteigerter Tätigkeit (proliferans), und Strumen, die deutliche Basedowzeichen aufwiesen. Dass die meisten Strumen (19 von 25) ein unterschiedliches Bild zeigten, wo Stellen eines ruhenden Parenchyms mit solchen eines hochaktiven abwechseln, sei hier noch besonders hervorgehoben. Es scheint dies für unsere Verhältnisse geradezu charakteristisch zu sein.

## *Auswertung der Tabelle*

### 1. Klinischer Befund:

|                        |          |
|------------------------|----------|
| schwer . . . . .       | 16 Fälle |
| mittelschwer . . . . . | 7 Fälle  |
| leicht . . . . .       | 2 Fälle  |

### 2. Thiomidildosierung:

|                        |        |
|------------------------|--------|
| maximal . . . . .      | 66 g   |
| minimal . . . . .      | 5 g    |
| Durchschnitt . . . . . | 12,9 g |

|                                                                                                                   |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 3. Andere Medikamente:                                                                                            |          |
| Lugol . . . . .                                                                                                   | 9 Fälle  |
| Dijodtyrosin . . . . .                                                                                            | 1 Fall   |
| Röntgenbestrahlung . . . . .                                                                                      | 1 Fall   |
| 4. Operation:                                                                                                     |          |
| schwierig und sehr schwierig . . . . .                                                                            | 15 Fälle |
| mittelschwierig . . . . .                                                                                         | 4 Fälle  |
| leicht . . . . .                                                                                                  | 6 Fälle  |
| 5. Makroskopischer Befund                                                                                         |          |
| starke und sehr starke Vascularisation . . . . .                                                                  | 11 Fälle |
| mittelstarke Vascularisation . . . . .                                                                            | 5 Fälle  |
| geringe Blutung . . . . .                                                                                         | 9 Fälle  |
| In 7 Fällen fiel die grosse Zerreislichkeit des Gewebes auf<br>und in 6 Fällen bestanden erhebliche Verwachsungen |          |
| 6. Histopathologischer Befund:                                                                                    |          |
| ruhende Strumen . . . . .                                                                                         | 6 Fälle  |
| Strumen mit Proliferationszeichen . . . . .                                                                       | 5 Fälle  |
| Strumen mit Basedowzeichen . . . . .                                                                              | 14 Fälle |
| 7. Besonderes:                                                                                                    |          |
| Verdacht auf maligne Entartung . . . . .                                                                          | 1 Fall   |
| Oncocytenbildung . . . . .                                                                                        | 3 Fälle  |
| Strumarezidiv . . . . .                                                                                           | 3 Fälle  |

Zur Lösung der im theoretischen Teil erwähnten aktuellen Fragen leistet die Arbeit keinen wesentlichen Beitrag. Die Frage, ob durch systematische Anwendung von Jod (Lugol'sche Lösung) unmittelbar vor der Operation die starke, durch das Thiomidil verursachte Vascularisation wieder rückgängig gemacht werden kann, wird nicht entschieden, es scheint im Gegenteil, dass bei unseren Beobachtungen das Lugol diese Wirkung nicht hatte.

|                                        | ohne Lugol | mit Lugol |
|----------------------------------------|------------|-----------|
| starke Vascularisation . . . . .       | 7          | 4         |
| mittelstarke Vascularisation . . . . . | 3          | 2         |
| schwache Vascularisation . . . . .     | 6          | 3         |
| Total . . . . .                        | 16         | 9         |

Die Frage bleibt somit offen, ob durch Erhöhung der Dosis oder durch länger dauernde Anwendung der Lugolbehandlung der gewünschte Erfolg doch mit einiger Regelmässigkeit erreicht werden kann, so wie das in der amerikanischen Literatur beschrieben ist.

Die Frage, welches die Standardmethode in der Behandlung der Hyperthyreosen in Kropfendemie- und Kropfendemierandgebieten sein soll, wird durch die vorliegende Arbeit ebenfalls nicht wesentlich gefördert. Es wird bestätigt, dass durch die Thiomidilbehandlung mit Sicherheit eine Grundumsatzsenkung erreicht wird. Eine Erhöhung des Operationsrisikos oder der Operationsschwierigkeit durch die starke Vascularisation (in 11 von 25 Fällen) scheint allerdings zu bestehen, wieweit sie durch systematische und eventuell länger dauernde Lugolanwendung oder ein anderes Mittel behoben werden kann, müsste noch abgeklärt werden.

In einer der 25 Beobachtungen lag Verdacht einer malignen Entartung vor.

Was die Frage der histologischen Veränderungen nach Thiomidil betrifft, so können lediglich die Befunde von *Wegelin*, *Fischer* und *Weber* bestätigt werden. Spezifische Veränderungen sind mit irgendwelcher Regelmässigkeit nicht nachzuweisen. Auffällig sind die drei Beobachtungen mit Oncocytenbildung, aber auch da spricht nichts dafür, dass es sich dabei um eine typische Thiomidilwirkung handle. Wie *Wegelin* schon betont hat, scheinen die therapeutisch gebräuchlichen Dosen von Thiomidil lediglich eine Funktionseinschränkung der Schilddrüse zu bedingen, aber keine toxischen Wirkungen mit histologisch nachweisbaren Umänderungen.

#### *Zusammenfassung:*

Nach einem historischen Rückblick auf die thyreostatischen Substanzen vom Typus des Thiouracils und der Sulfonamide werden 25 Beobachtungen von mit Thiomidil «Wander» (Methylthiouracil) behandelten Hyperthyreosen beschrieben. Die makroskopisch nachweisbare Vascularisation und Zerreislichkeit des Schilddrüsengewebes wurde durch Vorbehandlung mit Jod (nach *Plummer*) nicht deutlich beeinflusst. Es wird gefragt, ob eine höhere Dosierung und eine längere Dauer der Lugolbehandlung den gewünschten Erfolg

bringen kann. Die histologischen Veränderungen zeigen das wechselnde Bild einer teils ruhenden, teils hyperaktiven Schilddrüse, wie es bei Basedowstrumen angetroffen wird ohne weitere Veränderungen, die man als spezifische Thiomidilwirkungen ansprechen könnte.

## Literatur

### *Grössere zusammenfassende Arbeiten*

1. Wegelin C. Helv. Med. Acta 15, 3 (1948) «Über den Einfluss des Methylthiouracils auf das histologische Bild der Schilddrüse bei Hyperthyreose».
2. Saegesser M., Helv. Med. Acta Suppl. 1939, «Schilddrüse, Jod und Kropf».
3. Duerst J. U., «Die Ursache der Entstehung des Kropfes (Struma)» Hans Huber Verl. 1941.
4. Bickel G., Deuxième Journée de Thérapeutique Clinique, A. Skira Verl. 1945, «L'Hyperthyreoidisme et les Dérivés de la Thio-urée».

### *Thiouracil als Dauerbehandlung*

5. Starr P., Petit D. W. et al., J Clin. Endocr. 9, 330 (1949).
6. Mc. Cullagh E. P., Sirridge W. T., J. Clin. Endocrin. 8, 1051 (1948).
7. Meulengracht K. Kjerulf-Jensen, J. Clin. Endocrin. 8, 1060 (1948).
8. Astwood E. B., J Clin. Endocr. 4, 229 (1944).

### *Thiouracil als praeoperative Behandlungsmethode*

9. Lahey Frank H., Lancet 1947 (S. 512).
10. Piercy, Kongr. Zbl. Inn. Med. 118, 433 (1948).
11. Hagen J., Schürmeyer A., Med. Klin. 1947 (S. 847).
12. Bartels E. C., J. Clin. Endocrin. 8, 766 (1948).
13. Williams, Towery, Rogers, Tagnon, Jaffe, J. Clin. Endocrin. 9, 801 (1949).
14. Lahey Frank H., Kongr. Zbl. Inn. Med. 120, 80 (1949).
15. Cattell Richard B., J. Clin. Endocrin. 9, 999 (1949).
16. Kuhlmann Kl., Med. Klinik 44, 703 (1949).
17. Pemberton J. et al., J. Clin. Endocrin. 9, 1232 (1949).
18. Fischer R., Helv. Chir. Acta 16, 36 (1949).

### *Gefährliche Nebenwirkungen der Thiouracilbehandlung*

19. Astwood E. B., J. Amer. Med. Ass. 122, 78 (1943).
20. Astwood E. B., J. Clin. Endocrin. 4, 229 (1944).
21. Paschkis K. E. et al., J. Clin. Endocrin. 4, 179 (1944).

### *Tierexperimentelle Untersuchungen mit Thiouracil*

22. Müller H., Zbl. Allg. Pathol. 85, 24 (1949).
23. Mixner, Reinecke, Turner, Endocrinology 34, 268 (1944).
24. Mackenzie C. G., Mackenzie J. B., Endocrinology 32, 185 (1943).
25. Franklin, Lerner, Chaikoff, Endocrinology 34, 265 (1944).

### *Histopathologische Befunde mit guten Abbildungen*

26. Rawson W. B., Evans R. D. et al., J. Clin. Endocrin. 4, 179 (1944).
27. Schirer J. W., Cohen M., Ann. Intern. Med. 23, 790 (1945).
28. Wegelin C., Helv. Med. Acta 15, 3 (1948).
29. Friedmann N. B., J. Clin. Endocrin. 9, 874 (1949).
30. Buno W., Grosso F. O., Arch. of Pathol. 48, 27 (1949).
31. Weber H. W., Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 32. Tagung 293 (1950) ohne Abb.

### *Carcinom nach Thiouracilbehandlung*

32. Payne R. L., Crane A. R., Price J. G., Surgery 22, 496 (1947). ref. in Kongr. Zbl. Inn. Med. 120, 300 (1949).
33. Purves H. D., Griesbach N. E., Brit. J. Experim. Pathol. 28, 46 (1947).
34. Bartels E. C., J. Clin. Endocrin. 8, 766 (1948).

### *Die neurohormonalen Zellen der Schilddrüse*

35. Sunder-Plassmann, Zbl. Pathol. 85, 118 (1949).
36. Jakob W., Aerztl. Forschung 1, 266 (1947).

### *Die Zellinvolution im Sinne der Oncocyten resp. Hürthle-Zellen*

37. Friedmann N. B., J. Clin. Endocrinol. 9, 874 (1949).
38. Hamperl H., Arch. of Pathology 49, 563 (1950).



